

DISSERTAÇÃO – ARTIGO DE REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – 2014/2015

Suplementação Vitamínica e Infecção HIV: racional e evidência

Estudante

Diana Patrícia Silva Parente

Estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Nº de aluno: 200902440

Endereço eletrónico: dianaparente89@gmail.com

Orientador

Nome Completo: Arlindo Paulo de Sá Guimas

Grau académico: Licenciatura em Medicina (Pré-Bolonha)

Título profissional: Médico Especialista em Medicina Interna

Afiliação

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar – Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira nº 228, 4050-313 Porto, Portugal

RESUMO

INTRODUÇÃO: As deficiências vitamínicas são comuns em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana, podendo resultar da ativação crónica do sistema imunitário pelo vírus ou mesmo da terapia antirretroviral. As deficiências vitamínicas parecem estar associadas a maior progressão da doença, maior mortalidade e maior taxa de transmissão vertical.

OBJETIVOS: Pretende-se com o presente trabalho, realizar uma revisão da literatura atual sobre o papel da suplementação vitamínica em doentes com infeção por vírus da imunodeficiência humana, bem como discutir as várias perspetivas sobre este tema, avaliando o seu impacto na qualidade de vida e prognóstico dos doentes.

DESENVOLVIMENTO: A vitamina A tem um papel importante na função imunitária e a sua suplementação tem sido sugerida como potencial intervenção para reduzir o risco de transmissão vertical e a mortalidade infantil. A vitamina D desempenha um papel na homeostasia óssea e na imunidade inata e adquirida. O seu défice tem sido associado a maior progressão da doença, osteoporose, doença cardiovascular, resistência à insulina, diabetes, maior risco de infeções e transmissão vertical. A suplementação parece ter efeitos benéficos estando recomendada em doentes com risco de osteoporose. Em doentes em uso de terapia antirretroviral, especialmente com efavirenz, as doses de suplementação devem ser mais elevadas. As vitaminas C e E são antioxidantes e a sua suplementação pode melhorar a progressão da doença. A vitamina E parece ainda ser útil como adjuvante na terapia antirretroviral. O complexo da vitamina B tem sido pouco estudado, mas a suplementação de vitamina B9 pode melhorar a disfunção endotelial, diminuindo o risco cardiovascular.

CONCLUSÃO: Apesar da prevalência de défices vitamínicos nesta população de doentes, mais estudos são necessários para comprovar o benefício da suplementação vitamínica.

Palavras-chaves: “vírus da imunodeficiência humana”, “défices vitamínicos”, “suplementação vitamínica”, “sistema imunitário”, “terapia antirretroviral”

ABSTRACT

INTRODUCTION: Vitamins deficiencies are common in patients with human immunodeficiency virus, and it can result from chronic activation of immune system by the virus or from the antiretroviral therapy. The vitamin deficiencies seem to be associated with higher progression of the disease, higher mortality, and vertical transmission.

OBJECTIVES: It is intended with this work to conduct a review of the current literature on the role of vitamin supplementation in people with human immunodeficiency virus, and discuss the different perspectives about this issue, evaluating the impact in quality of life and prognosis.

DEVELOPMENT: Vitamin A has a important role in immune function and its supplementation has been suggested has a potential intervention to reduce de risk of vertical transmission and child mortality. Vitamin D has a role in calcium homeostasis and immune and acquired immunity. Its deficiency has been associated with higher disease progression, osteoporosis, cardiovascular disease, diabetes, higher risk of infection, and vertical transmission. Supplementation seems beneficial and it's recommended in patients with higher risk of osteoporosis. For patients using antiretroviral therapy especially efavirenz the doses of vitamin D should be higher. Vitamins C and E are antioxidants and its supplementation can improve disease progression. Vitamin E seems useful as co adjuvant on antiretroviral therapy. The vitamin B complex is less studied, but supplementation of vitamin B9 can improve endothelial dysfunction, reducing cardiovascular risk.

CONCLUSION: Despite the prevalence of vitamin deficiencies in this population, more studies are required to prove the beneficial effect of vitamin supplementation.

KEY-WORDS: "human immunodeficiency virus", "vitamin deficiencies", "vitamin supplementation", "immune system", antiretroviral therapy"

Índice

ABREVIATURAS.....	6
INTRODUÇÃO.....	7
OBJETIVOS.....	8
MATERIAL E MÉTODOS.....	8
DESENVOLVIMENTO.....	9
Vitaminas lipossolúveis.....	9
Vitamina A	9
Epidemiologia.....	9
Transmissão vertical	9
Suplementação de vitamina A	10
Vitamina D	11
Epidemiologia.....	11
Fatores associados com o déficit/insuficiência da vitamina D	12
Consequência do déficit de vitamina D	13
• Osteopenia e osteoporose	13
• Doença cardiovascular, resistência à insulina, diabetes.....	14
• Infecções.....	14
• Progressão do HIV	15
• Transmissão vertical	16
Suplementação de vitamina D	16
Vitamina E	17
Epidemiologia.....	18
Transmissão vertical	18
Associação com HAART	18
Suplementação de vitamina E	19
Vitaminas hidrossolúveis.....	19
Vitamina B	19
Epidemiologia.....	19
Vitamina B6.....	19
Vitamina B12.....	20
Vitamina B9.....	20
Vitamina C	20
Epidemiologia.....	20
Associação com HAART	21

Suplementação de vitamina C	21
CONCLUSÃO	22
REFERÊNCIAS	23

ABREVIATURAS

clMT – espessura da intima média da carótida

CAC – calcificação artéria carótida

HAART – terapia antirretroviral altamente ativa

HCV – vírus da hepatite C

HIV - vírus da imunodeficiência humana

IFN - interferão

IL – interleucina

IP – inibidor da protease

MCP – proteína quimiotática de monócitos

NNTRI – inibidor da transcriptase reversa não-análogo dos nucleosídeos

NRTI – inibidor da transcriptase reversa análogo dos nucleosídeos

NK – células Natural Killers

PCR – reação em cadeia da polimerase

PTH - hormona paratiroideia

SIDA - síndrome da imunodeficiência adquirida

TNF – fator de necrose tumoral

UI – unidade internacional

VDR – recetores da vitamina D

25(OH)D – 25-colecalciferol

1,25(OH)₂D – 1,25-dihidroxi colecalciferol

INTRODUÇÃO

A infecção por HIV é uma pandemia mundial com casos relatados em praticamente todos os países. Segundo estimativa da OMS, em 2013, 35 milhões de indivíduos viviam com a infecção do vírus HIV em todo mundo. Na Europa, a prevalência em 2013 era de 2,1 milhões(1).

A síndrome da imunodeficiência adquirida, causada pelo HIV, é caracterizada por uma imunodeficiência profunda, que resulta da diminuição progressiva da subpopulação de linfócitos T CD4+, devido à infecção e destruição direta destas células pelo vírus. Vários mecanismos estão envolvidos neste processo, incluindo a ativação crônica do sistema imunitário, que provoca disfunção da homeostasia das células T e induz stress oxidativo, com depleção das concentrações dos antioxidantes citoplasmáticos.(2) O stress oxidativo pode agravar a função imunitária, provocar uma maior progressão da doença e aumentar as necessidades diárias de antioxidantes.(3)

As vitaminas são compostos orgânicos essenciais ao normal metabolismo do ser humano. Uma vez que as vitaminas (com exceção da vitamina D) não podem ser sintetizadas, estas necessitam de ser ingeridas na dieta para prevenir distúrbios metabólicos.(4)

As deficiências vitamínicas têm sido associadas a doenças crônicas, como a aterosclerose, cancro e mais recentemente ao HIV. No entanto, ainda não está estabelecido o papel da suplementação na prevenção destas doenças nem a dose recomendada.(4) Para além dos potenciais benefícios da suplementação vitamínica, outra preocupação é a toxicidade associada.

As deficiências vitamínicas são comuns em indivíduos com HIV, podendo ocorrer em qualquer fase da doença, devido a uma má-absorção, à alteração do metabolismo, a infeções intestinais e à alteração da barreira intestinal.(5) Existe uma associação entre o défice vitamínico nos indivíduos com HIV e o défice imunitário, uma mais rápida progressão da doença, uma maior mortalidade e uma maior taxa de transmissão vertical.

O uso da terapia antirretroviral combinada tem diminuído drasticamente a morbilidade e a mortalidade associada ao HIV. No entanto, a sua utilização também tem sido associada aos défices vitamínicos existentes nestes doentes. Para além disso, o elevado custo dos fármacos antirretrovirais não permite o acesso dos mesmos a doentes de países desfavorecidos(6). Assim sendo, a suplementação vitamínica nos doentes HIV tem sido proposta como adjuvante da terapia antirretroviral ou como uma opção de tratamento nos países sem recursos à terapia antirretroviral.

OBJETIVOS

A presente revisão pretende reunir as evidências mais recentes sobre a suplementação vitamínica bem como discutir as várias perspectivas sobre este tema, avaliando o seu impacto na qualidade de vida e prognóstico dos doentes com infeção VIH/SIDA.

MATERIAL E MÉTODOS

O material bibliográfico utilizado para a realização desta revisão foi obtido através de uma pesquisa efetuada em bases de dados eletrónicas, nomeadamente o PUBMED e o UpToDate. As palavras-chaves utilizadas foram “suplementação vitamínica” e “HIV”. Os 92 artigos selecionados incluem todos os estudos clínicos sobre suplementação vitamínica nos doentes com HIV publicados nos últimos 10 anos.

Durante a elaboração do trabalho foram encontradas lacunas no que diz respeito à suplementação de algumas vitaminas no doente HIV, pelo que se fez uma pesquisa mais alargada. Os estudos referentes a suplementação multivitamínica e os estudos envolvendo doentes pediátricos foram excluídos da bibliografia.

DESENVOLVIMENTO

Vitaminas lipossolúveis

Vitamina A

A vitamina A é importante em todos os níveis do sistema imunitário, incluindo manutenção da integridade da barreira epitelial, respostas de fase aguda às infecções, função e diferenciação dos monócitos, citotoxicidade das células NK e contagem total de células CD4+. (7)

Epidemiologia

O déficit de vitamina A é comum em doentes com HIV e os níveis de séricos da vitamina A parecem diminuir com a progressão da doença. (8) O déficit de vitamina A continua a ser um problema de saúde pública entre as mulheres, afetando cerca de 7 milhões de gestantes em todo o mundo, com maior intensidade nas regiões da África e Sudeste da Ásia. (9)

Tanto a infecção por HIV quanto a gestação são considerados como fatores de risco para deficiência de vitamina A. (10)

Durante a gestação, a vitamina A desempenha um papel importante para a divisão celular, crescimento dos órgãos e esqueleto do feto, manutenção do sistema imunitário para a prevenção e combate às infecções e desenvolvimento da visão fetal. (11) O déficit de vitamina A durante a gestação pode afetar o desenvolvimento fetal e o risco de morbidade e mortalidade materna. (12)

Transmissão vertical

Estima-se que mais de 1000 casos de transmissão vertical de HIV ocorram todos os dias, tornando esta a principal forma de infecção HIV em crianças. (13) A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação, parto ou durante a amamentação. (14) O estadió da infecção materna de HIV e o parto vaginal podem aumentar o risco de transmissão. A condição nutricional e a deficiência de vitamina A também têm sido associadas ao aumento do risco de transmissão vertical. (13)

Estudos observacionais realizados em grávidas com HIV, mostraram uma associação entre o déficit de vitamina A nas gestantes e um aumento significativo da

transmissão vertical de HIV, maior mortalidade infantil, assim como uma maior carga viral no leite materno.(10)

Suplementação de vitamina A

Nos países desenvolvidos, as estratégias atuais para reduzir a transmissão vertical de HIV incluem a HAART, cesariana e uso de alimentação infantil mais adequada.(15) No entanto, em países subdesenvolvidos, estas estratégias nem sempre são viáveis, tendo em conta os custos associados. Como a vitamina A tem um papel importante na função imunitária (16), a suplementação de vitamina A foi sugerida como sendo uma potencial intervenção de baixo custo para reduzir o risco de transmissão vertical de HIV.

A evidência dos benefícios da suplementação da vitamina A em mulheres gestantes HIV-positivas para evitar a transmissão vertical em estudos observacionais tem-se mostrado duvidosa.(13)

Humphrey et al.(17) demonstraram que a suplementação de vitamina A na gestante e no recém-nascido não afetava significativamente a transmissão materno-fetal através da amamentação.

A suplementação vitamínica com vitamina A e β -caroteno durante a gravidez e continuada na amamentação pode aumentar o risco de transmissão vertical (18), não podendo, por isso, ser recomendada de forma segura(19). No entanto, se a suplementação for apenas usada no período pré-natal ou em dose única durante o parto não aumenta a transmissão vertical (20).

Villamor et al.(19) observaram que a suplementação diária com vitamina A e β -caroteno em mulheres com HIV que não estavam em uso de HAART durante a gravidez e amamentação aumentava a carga viral do HIV, 6 semanas após o parto. Uma vez que a excreção do HIV no leite materno é um dos principais fatores de risco para a transmissão materno-fetal (14), estes resultados fornecem uma explicação para os efeitos adversos da suplementação com vitamina A na transmissão materno-fetal através da amamentação.(18) O mecanismo específico permanece desconhecido. MacDonal et al.(21) postularam que a vitamina A favorece a diferenciação das células mieloides e linfoides, o que leva ao aumento da expressão do recetor CCR5, um dos corretores membranares que permitem a entrada do HIV nas células.

Foi realizada uma revisão sistemática, segundo a metodologia de Cochrane, para avaliar os efeitos e a segurança de suplementos de vitamina A no risco de transmissão vertical de HIV. (13) Essa revisão também avaliou o efeito da suplementação de vitamina A em mulheres HIV-positivas na mortalidade e morbidade

materna e infantil. Uma metanálise indicou que a suplementação de vitamina A em gestantes HIV-positivas não tem efeitos significativos sobre a transmissão vertical. Todavia, houve um estudo que mostrou um aumento significativo na transmissão vertical. Não houve evidências de que a suplementação de vitamina A em gestantes HIV-positivas tenha efeito sobre a mortalidade materna ou infantil até aos 24 meses de vida. Nenhum dos estudos forneceu informações sobre os potenciais efeitos adversos da suplementação de vitamina A na gestação.(13) Com base nesta revisão, a OMS não recomenda a suplementação de vitamina A para gestantes HIV-positivas como intervenção de saúde pública para reduzir o risco de transmissão vertical.(22)

Vitamina D

A vitamina D é conhecida pelo seu papel na regulação da homeostasia do cálcio e do fosfato, mas também desempenha um papel importante no sistema imunitário, incluindo a imunidade inata, imunidade adquirida e os níveis de citocinas inflamatórias (23). O metabolito ativo da vitamina D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}$) liga-se aos VDR nas células e entra para o núcleo, regulando a transcrição de centenas de genes (24). Na imunidade inata, a vitamina D aumenta a expressão do gene da catelicidina nos macrófagos, que participa na atividade antibacteriana. A vitamina D na imunidade adquirida atua principalmente nas células T, suprimindo a proliferação de células Th1, que provoca uma diminuição na produção do interferão gama e da IL-2 (25).

Epidemiologia

Nos últimos anos tem-se verificado, na população geral, elevada prevalência de hipovitaminose D. Estudos observacionais também têm reconhecido alta prevalência de hipovitaminose D nos doentes com HIV (26,27), podendo estar associada a pior prognóstico nestes doentes.(28–30) Num estudo de coorte francês com 2994 doentes com HIV, Allavena et al.(31) observaram baixos níveis de $25(\text{OH})\text{D}$ em 86% dos doentes, sendo que 31% desses doentes apresentavam deficiência de vitamina D. Em Portugal, um estudo realizado em 518 doentes com HIV, mostrou um défice de vitamina D em 80,1% desses doentes(32).

Allavena et al.(5) demonstraram um risco 2 vezes maior de défice de vitamina D em doentes HIV com $\text{CD4} < 200 \text{ cel/mm}^3$, comparativamente com doentes com $\text{CD4} < 350 \text{ cel/mm}^3$.

Fatores associados com o déficit/insuficiência da vitamina D

Vários fatores de risco relacionados com o HIV e outros não relacionados com o HIV têm sido associados ao déficit da vitamina D. (33) Alguns fatores de risco como o sexo feminino, o inverno, a idade aumentada, o baixo aporte de vitamina D diário e a elevada pigmentação da pele são comuns aos da população geral. No entanto, em doentes com HIV, a idade não parece estar associada a baixos níveis de vitamina D, talvez devido ao facto do coorte de doentes com HIV ser mais jovem que a população em geral.(31) O excesso de peso parece estar associado a um aumento da reserva de 25(OH)D no tecido adiposo, um tecido hormonalmente ativo com um papel importante na inflamação e que apresenta VDR. Os metabolitos da vitamina D também influenciam a resposta inflamatória do tecido adiposo de várias formas, incluindo na modulação da libertação dos fatores pró-inflamatórios como o MCP-1 e o IL-6. (34)

Para além dos fatores de risco observados na população geral, vários estudos têm demonstrado uma associação com a HAART, particularmente com o uso de efavirenz, um NNRTI, com o risco aumentado de déficit de vitamina D(31,35). Um estudo de coorte francês mostrou que o efavirenz, mas não o tenofovir, estava associado ao déficit de vitamina D. (31) Havers et al.(36), num estudo prospetivo, demonstraram um declínio nos níveis de vitamina D associado a dois esquemas terapêuticos que incluíam efavirenz, mas não no esquema que incluía atazanavir. No entanto, os níveis de vitamina D diminuíram significativamente nas primeiras 24 semanas após a instituição do esquema com efavirenz, mas não houve um declínio significativo entre a 24^a e a 48^a semana.

O mecanismo pelo qual o efavirenz interfere no nível de vitamina D tem sido associado à indução do citocromo P450 e ao efeito que isso tem em várias enzimas dessa família, como o CYP24, que inativa tanto a 25(OH)D como a 1,25(OH)₂D. O efavirenz também diminui a expressão do citocromo CYP2R1, que converte a vitamina D3 e D2 em 25(OH)D.(35)

No entanto, tem sido demonstrado que os IP e o tenofovir aumentam os níveis de vitamina D.(37,38) Num coorte suíço, Mueller et al.(37) mostraram que doentes com HIV tratados com tenofovir apresentavam níveis aumentados de 1,25(OH)₂D, que resultava da ativação da 1- α -hidroxilase através de autorregulação renal associado à perda de potássio pelo rim. Os IP também podem inibir o CYP3A4 ou o CYP24, inibindo desta forma a hidroxilação de 25(OH)D para 1,25(OH)₂D e aumentando o nível de vitamina D.

Apesar do efavirenz ser o fármaco mais implicado no déficit de vitamina D, outros fármacos podem estar envolvidos. No estudo Monet (39), tanto o efavirenz como a zidovudina (NTRI) foram associados ao déficit de vitamina D. Nesse mesmo estudo, quando o esquema terapêutico foi alterado para outro que incluía darunavir (IP), verificou-se um aumento nos níveis de vitamina D, com um maior aumento nos doentes tratados inicialmente com efavirenz ou zidovudina.

Consequência do déficit de vitamina D

O déficit de vitamina D tem sido associado a um maior risco de infeções, doenças cardiovasculares, resistência à insulina e diabetes, dislipidemia, doenças autoimunes e neoplasia do cólon, próstata e da mama. (40,41)

Kim et al.(42) demonstraram a existência de uma interação entre a carga viral do HIV e os lipopolissacarídeos, citocinas pró-inflamatórias, e recetores *toll* dos macrófagos, que induzem a ativação do CYP27B1 (1alfa-hidroxilase do 25(OH)D), com consequente diminuição dos níveis de vitamina D .

- Osteopenia e osteoporose

Doentes com HIV têm um risco 3 vezes maior de desenvolver osteoporose comparativamente com doentes sem HIV (44). No entanto, para além do risco aumentado de osteoporose nos doentes com HIV, o uso de HAART tem um risco de osteopenia 2,5 vezes maior (44), sendo predominante no primeiro ano de HAART.

A etiologia da osteopenia nos doentes com HIV é multifatorial. Para além do déficit de vitamina D e do uso de HAART, outros fatores como perda ponderal, diminuição da atividade física, uso de glucocorticóides, infeção por HCV, doença renal crónica e hiperparatiroidismo estão associados à osteopenia (45). A vitamina D aumenta a absorção intestinal de cálcio, regula os osteoblastos e regula a atividade da PTH por feedback negativo. (46)

Uma associação positiva entre o déficit de vitamina D e a osteopenia nos doentes HIV foi demonstrada em poucos estudos (47,48). No entanto, a maioria dos estudos realizados em doentes HIV não mostrou nenhuma associação entre a vitamina D e a osteopenia (49–51). Casado et al.(51) demonstraram que fatores secundários como a hepatite C e a doença renal crónica estavam associados a osteopenia, mas nenhuma associação foi demonstrada com o déficit de vitamina D.

O uso de tenofovir também tem sido associado a diminuição da densidade mineral óssea (2-6), possivelmente provocada pelo aumento da caliúria induzida pelo tenofovir (7-14) que induz hipofosfatemia e osteomalacia (15-17). O efeito ósseo do

tenofovir pode também ser condicionado pela sua ação na PTH, uma vez que a secreção dessa hormona aumenta após o início da terapia com o tenofovir. (21)

- Doença cardiovascular, resistência à insulina, diabetes

A infecção por HIV aumenta o risco cardiovascular.(52) Este risco é multifatorial, incluindo os fatores de risco tradicionais e outros associados ao HIV, tais como o aumento da inflamação e a HAART (53). A introdução da HAART diminuiu muito a mortalidade nos doentes HIV, mas observou-se um incremento das manifestações de doença aterosclerótica mais precocemente.(54)

Estudos observacionais em indivíduos sem HIV têm demonstrado uma associação independente entre o déficit de vitamina D e a doença cardiovascular.(55) Os mecanismos propostos sobre o papel da vitamina D nas doenças cardiovasculares incluem a supressão do sistema renina-angiotensina e a estimulação da proliferação e diferenciação celular induzida pela ligação da $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ aos recetores do coração, do endotélio e do músculo vascular liso.(56) O déficit de vitamina D tem sido associado ao aumento da cIMT, um marcador importante para a doença cardiovascular, (57) e ao aumento no cálcio da artéria coronária (58).

Estudos em pessoas saudáveis demonstraram uma relação inversa entre o nível de vitamina D e o nível de triglicéridos e resistência à insulina.(59) Um estudo recente demonstrou uma relação inversa entre o nível de vitamina D e o colesterol total, mas não com o LDL em mulheres com HIV tratadas com HAART.(60) Schwartz et al.(61) não demonstraram nenhuma associação entre o déficit de vitamina D e o colesterol; no entanto, o déficit de vitamina D foi associado a um nível de triglicéridos aumentados em doentes HIV tratados com HAART.

Um estudo de coorte demonstrou que os doentes HIV com déficit de vitamina D têm uma prevalência 80% maior de diabetes face aos que têm suficiência de vitamina D.(62)

- Infeções

O déficit de vitamina D está associado a uma maior incidência de tuberculose nos doentes com HIV.(63) A vitamina D é necessária para a resposta efetiva dos macrófagos aos diversos patógenos, incluindo o *Mycobacterium tuberculosis complex*, onde desempenha um papel crítico na ativação dos macrófagos através da sinalização dos recetores *toll*, libertação do TNF- α , mediação da função da catalecidina através do IFN- γ , maturação dos fagolisossomas e autofagia, e morte de microbactérias intracelulares.(64–66) Estes efeitos parecem estar dependentes da

disponibilidade de 25(OH)D que será convertido em 1,25(OH)₂D, cujas respostas a este metabolito são mediadas através dos VDR.(67)

A infecção por vírus da hepatite C é significativamente mais prevalente nos doentes com HIV comparativamente com a população geral. Os indivíduos com coinfeção HIV/HCV apresentam uma menor resposta ao tratamento da hepatite C e maior progressão para doença hepática avançada quando comparados com indivíduos infetados apenas com HCV.(68) Terrier et al.(69) demonstraram uma associação independente entre o défice de 25(OH)D e fibrose hepática severa na biópsia de doentes coinfetados. No entanto, nenhuma associação foi verificada entre o nível de 25(OH)D e uma resposta virológica sustentada ao tratamento do HCV.

- Progressão do HIV

O défice de vitamina D tem sido associado ao aumento da morbilidade e da mortalidade nos doentes com HIV não tratados (29) e tratados (28,30) com HAART, ao menor ganho de células CD4+ na terapia antirretroviral (70) e ao aparecimento de doenças definidoras de SIDA (28). Shepherd et al.(71) demonstraram ainda que o défice acentuado de 25(OH)D estava associado ao aumento progressivo de dois marcadores inflamatórios, IL6 e PCR, e que o aumento do PCR ao longo do tempo aumentava o risco de morte. Estes dados confirmam o valor prognóstico dos marcadores inflamatórios elevados e sugerem que o défice de vitamina D pode agravar o estado inflamatório dos doentes com HIV.

Vários estudos têm demonstrado uma associação entre os níveis de vitamina D e o número de células CD4+, tendo sido, no entanto, refutada por outros. Legeai et al.(72) demonstraram que a deficiência grave de vitamina D estava associada a níveis muito baixos de células CD4+ e inflamação em doentes não tratados. Shepherd et al.(71) também demonstraram que níveis mais elevados de 25(OH)D estavam associados a um aumento de células CD4+, o que suporta a hipótese de que a vitamina D é uma cofator para a restauração das células CD4+(70) e a sua proliferação(73), embora noutros estudos esta associação não tenha sido observada (74).

Mueller et al.(37) observaram que o aparecimento de doenças definidoras de SIDA estava associado a níveis baixos de 1,25(OH)₂D, mas não de 25(OH)D, o que pode estar associado a uma deficiência na 1-hidroxilase associada à inflamação.

Alguns estudos demonstraram ainda que polimorfismos no VDR estavam associados a rápida progressão para SIDA em doentes HIV (35 e 36).

- Transmissão vertical

O déficit de vitamina D afeta tanto a progressão da doença e a mortalidade em grávidas com HIV, como aumenta a taxa de transmissão vertical do HIV e a mortalidade infantil.(29,75)

Os níveis de vitamina D em crianças amamentadas depende do nível de vitamina D materno.(76) Crianças sem HIV e que são expostas durante a amamentação ao HIV podem ter deficiência de vitamina D, uma vez que défices de vitamina D são comuns em mulheres com HIV devido aos fatores relacionados com o HIV e com a HAART.(31) Num estudo em recém-nascidos de mães infetadas e com hipovitaminose D, Mehta et al.(75) demonstraram uma maior transmissão materno-fetal quando estes são amamentados e maior mortalidade perinatal.

Estudos recentes sugeriram ainda que a vitamina D pode ajudar no desenvolvimento placentar (77) e no desenvolvimento do sistema imunitário do feto. Um sistema imunitário mais forte contribui para uma diminuição da transmissão vertical e diminui o risco de infeção por tuberculose.(78)

Suplementação de vitamina D

A suplementação com vitamina D pode ser um método eficaz para reduzir a inflamação nos doentes HIV.(71)

As *guidelines* de 2014 da Sociedade Clínica Europeia de SIDA (79), para além de recomendarem o rastreio, recomendam a suplementação em doentes com níveis de 25(OH)D < 10ng/mL. Quando níveis de 25(OH)D entre 10 e 20 ng/mL, a suplementação está recomendada apenas em doentes com osteopenia, osteomalacia ou hiperparatiroidismo. A administração diária de 100 UI de vitamina D leva a um aumento dos valores séricos de 25(OH)D de aproximadamente 1 ng/ml. Alguns especialistas preferem uma dose de carga, ex. 10,000 UI vitamina D diárias durante 8-10 semanas em pessoas com déficit de vitamina D (<10ng/mL). O objetivo principal é atingir níveis séricos >20 ng/ml e manter valores normais de PTH. McComsey et al.(80) recomendaram a suplementação de 50,000 UI de vitamina D semanais durante 8-12 semanas e depois mensalmente, para atingir um valor sérico de 25(OH)D >32ng/mL em doentes HIV com doença óssea.

Para além disso, doentes que usem efavirenz necessitam de maiores doses de vitamina D comparativamente com outros antirretrovirais, uma vez que aumentam o catabolismo da 25(OH)D. No entanto, a dose precisa ainda não foi definida(79). Um estudo realizado em doentes HIV com HAART (81), demonstrou um aumento nos biomarcadores ósseos após suplementação com 300,000 UI de vitamina D

intramuscular. O mecanismo proposto baseia-se na ligação da vitamina D aos VDR presentes na membrana dos osteoclastos e osteoblastos, ativando estas células que são necessárias para o normal remodelamento ósseo. No entanto, este estudo não avaliou a densidade óssea. Campbell et al.(82) sugeriram um possível benefício da suplementação com vitamina D na prevenção da toxicidade mitocondrial associada a NRTI, tanto em crianças como em adultos.

Um estudo randomizado em doentes com doença cardíaca congestiva mostrou que a suplementação vitamínica com 2,000 UI de colecalciferol diminui os níveis de citocina pró-inflamatórias (TNF- α) e aumenta o nível de citocinas anti-inflamatórias (IL10), embora nenhuma alteração no PCR tenha sido notada.(83) No entanto, um outro estudo (74) não demonstrou nenhum benefício na resistência à insulina nem nos marcadores inflamatórios (TNF- α). Longenecker et al.(84) realizaram um estudo nos EUA, onde demonstraram que a suplementação de 4000 UI de vitamina D3 diária durante 12 meses em doentes com HIV e déficit de vitamina D melhorava os níveis de vitamina D e o colesterol. No entanto, nenhuma alteração foi visível ao nível da função endotelial e verificou-se um agravamento da resistência à insulina.

A suplementação com vitamina D pode promover respostas antibacterianas nos doentes com HIV, diminuindo o crescimento do *Mycobacterium tuberculosis* através da indução da autofagia.(65) Realegeno et al.(85) demonstraram que a indução da autofagia pelos macrófagos através do 1,25(OH) $_2$ D não apenas estimula a morte do *M. tuberculosis*, mas também inibe a replicação do HIV. A suplementação vitamínica pode, assim, diminuir a progressão do HIV e prevenir o desenvolvimento da tuberculose e outras doenças oportunistas. Se estudos clínicos forem realizados e comprovarem a eficácia da suplementação da vitamina D na prevenção de tuberculose em doentes com déficit de vitamina D, esta pode ser uma opção terapêutica custo-efetiva e não-tóxica.

A toxicidade da vitamina, caracterizada por hipercalcemia, é observada muito raramente. Hathcock et al.(86) avaliaram vários estudos e não encontraram nenhum caso de intoxicação em indivíduos com doses até 10,000 UI diárias de colecalciferol.

Vitamina E

A vitamina E atua na fagocitose dos neutrófilos, proliferação dos linfócitos, aumenta a produção de IL-2 que induz a maturação dos linfócitos B e maturação das células T, e reduz a produção de citocinas inflamatórias como TNF- α e IL-6.(87) O aumento da produção de TNF- α provoca uma maior libertação de radicais livres, que provocam dano celular e iniciam a apoptose, e consequentemente ativam a replicação

viral através da indução do fator nuclear NK-kB. Antioxidantes como a vitamina E reduzem os níveis de NK-kB nos doentes com HIV, diminuindo a ativação da replicação viral e a morte celular (88).

Epidemiologia

Os doentes com HIV têm uma maior predisposição para o défice de vitamina E, uma vez que estão mais expostos ao stress oxidativo.(89)

De acordo com Fawzi, a rápida progressão do HIV parece estar relacionada, entre outros fatores, com o défice de vitamina E, tendo em conta as propriedades antioxidantes e imunoestimuladoras (90).

Para além disso, os fármacos antirretrovirais também podem interferir nos níveis de vitamina E.(91)

Transmissão vertical

A vitamina E pode minimizar os efeitos antioxidantes no sinciotrofoblasto e prevenir o aborto precoce e a pré-eclâmpsia (92). Pode ainda desempenhar um papel na prevenção das malformações fetais (93), reduzindo os radicais livres de oxigénio. Os níveis maternos de vitamina E também podem estar correlacionados com o aumento do crescimento fetal e diminuição do risco de baixo peso ao nascimento (94).

O défice de vitamina E diminui ao longo da gravidez, podendo o aumento dos níveis de vitamina E durante a gravidez resultar do aumento na capacidade de transportar vitamina E no plasma. A β -lipoproteína é o transportador major e está elevado como parte da hiperlipidemia associada à gravidez.(95) Desta forma, este aumento pode não significar um verdadeiro aumento nos níveis de tocoferol.

Associação com HAART

A utilização da HAART pode diminuir o stress oxidativo nos doentes com HIV, no entanto o seu papel no stress oxidativo permanece controverso.(91)

Embora limitado por uma amostra pequena e um pequeno seguimento, existe evidência de que a vitamina E fornece algum benefício aos doentes com HAART, aumentando a viabilidade dos linfócitos ou diminuindo a carga viral e o stress oxidativo.(96) Tang et al.(97) demonstraram níveis maiores de antioxidantes nos doentes em uso de terapia combinada com IP e NRTI, comparativamente com os que recebiam monoterapia com NRTI. Pontes Monteiro et al.(98) observaram

concentrações baixas de α -tocoferol em 41,3% dos pacientes em uso de terapia dupla (zidovudine + didanosine).

Suplementação de vitamina E

Um estudo em doentes canadenses com HIV (96), demonstrou que a suplementação de vitamina E estava associada a uma diminuição do stress oxidativo e, desta forma, a uma menor progressão do HIV.

Vários estudos sugeriram um benefício da suplementação com vitamina E em doentes HIV com HAART. Munteanu et al.(99) sugeriram que IP combinados com suplementação de α -tocoferol poderia diminuir o risco de aterosclerose associado à HAART. Kaio et al. (91) sugeriram um potencial benefício de suplementação com vitamina E nos doentes HIV, principalmente nos que usam NRTI em conjunto com outra classe de antirretrovirais.

Vitaminas hidrossolúveis

Vitamina B

Epidemiologia

Os défices de vitamina B têm sido muito bem documentados nos doentes com HIV, mesmo nos estados iniciais assintomáticos.(8) O défice de vitamina B12 tem sido encontrado em 10-35% dos doentes com HIV (100), estimando-se uma prevalência de 12-13% nos países desenvolvidos.(101,102) Beach (103) demonstrou défices de vitamina B2 em 26%, de vitamina B6 em 53% e vitamina B12 em 23% em doentes com HIV. Outro estudo observou um défice de vitamina B9 (ácido fólico) em 64% dos 74 doentes com HIV em estudo (104).

Vitamina B6

O défice de vitamina B6 afeta tanto a imunidade celular como a humoral. O défice desta vitamina reduz significativamente o número de linfócitos, a proliferação linfocítica e a produção de IL-2. Nos doentes com HIV, o défice de vitamina B6 está associado à diminuição da citotoxicidade das células NK e prejudica a proliferação linfocítica. (105)

Vitamina B12

Vários fatores têm sido associados ao défice de vitamina B12, como a mais rápida progressão da doença e a diminuição das células CD4+ (8,101), anemia (106), alterações neuro-cognitivas e neuropatia/mielopatia (107) Semeere et al. (108) demonstram que quanto maior a taxa de declínio de células CD4+, maior o défice de vitamina B12, o que sugere que o défice de vitamina B12 possa resultar da progressão da doença.

Em estudos clínicos, doentes com défice de vitamina B12 apresentam uma redução da função dos neutrófilos, enquanto que estudos *in vitro* indicam que a suplementação com vitamina B12 está associada a uma melhoria na função dos anticorpos (105).

Vitamina B9

O défice de ácido fólico está associado ao aumento do risco cardiovascular e a disfunção endotelial. Após o início da HAART, a doença cardiovascular é considerada uma das principais causas de morte nos doentes com HIV.

Um estudo randomizado (109) avaliou o efeito da suplementação com ácido fólico na resposta vascular à hiperemia reativa no antebraço de doentes HIV com HAART, verificando-se que a suplementação com ácido fólico por um período curto melhorava a reatividade vascular nos doentes com HIV, aumentava o nível sérico de ácido fólico e diminuía os níveis de homocisteína em 15%. No entanto, devem ser realizados mais estudos para avaliar se a suplementação de ácido fólico a longo prazo pode reduzir os eventos cardiovasculares nesta população de doentes.

O aumento da sensibilidade à insulina com a suplementação de ácido fólico foi demonstrado num estudo em indivíduos obesos (110). No entanto, Grigoletti et al.(109) não conseguiram demonstrar os mesmos resultados em doentes com HIV.

Vitamina C

Epidemiologia

A vitamina C atua em sinergia com a vitamina E no processo antioxidativo (111).

O nível plasmático de ácido ascórbico em doentes com HIV é menor, o que sugere que estes indivíduos tenham uma maior necessidade de suplementação com

vitamina C que os indivíduos não HIV (3). Desta forma, o nível desta vitamina pode diminuir no doente com HIV, mesmo na presença de uma dose diária recomendada.

O déficit de vitamina C em modelos animais resulta numa diminuição da resposta imune celular. A vitamina C aumenta a proliferação de linfócitos T e B e o risco de infeções diminui (105).

Associação com HAART

Alguns estudos demonstraram uma diminuição nos níveis de antirretrovirais associados à ingestão de vitamina C e que altas doses de vitamina C podem reduzir significativamente os níveis de indinavir.(112) No entanto, outros estudos têm demonstrado que alguns efeitos laterais dos antirretrovirais, nomeadamente a leucopenia associada a zidovudina, podem ser prevenidos através da suplementação de vitamina C em modelos animais (113).

Suplementação de vitamina C

A pesquisa sobre a interação entre os níveis de vitamina C e o HIV têm sido limitadas a modelos animais. Desta forma, existem poucos estudos *in vivo* para que se possa concluir a eficácia da suplementação da vitamina C em doentes HIV. Um estudo nos EUA demonstrou que a suplementação com doses altas de vitamina C nos doentes HIV estava associada a um menor risco de progressão para SIDA (114). Merenstein et al.(115) demonstraram uma melhoria na adesão HAART associada à suplementação com vitamina C.

CONCLUSÃO

Os défices vitamínicos são comuns na população HIV e estão associados a diversas comorbidades. A suplementação vitamínica tem-se mostrado útil em doenças crónicas, como o HIV, podendo melhorar os sintomas da doença ou reduzir os efeitos adversos da terapêutica. Assim, a suplementação vitamínica tanto pode complementar o tratamento, diminuindo os potenciais efeitos laterais da HAART, como pode ser utilizada nos doentes dos países subdesenvolvidos, onde os défices são mais significativos e o acesso aos antirretrovirais é mais limitado. Alguns estudos também sugeriram que nos doentes com HAART devem ser utilizadas doses mais elevadas de vitaminas para uma eficaz suplementação.

A maioria dos estudos, com exceção da vitamina D, refere-se a países subdesenvolvidos, com défices nutricionais superiores aos do nosso país, pelo que não se podem extrapolar os dados para a nossa população de doentes.

A suplementação de vitamina A em gestantes HIV-positivas não é recomendada como intervenção de saúde pública para reduzir o risco de transmissão vertical. A suplementação de vitamina D está recomendada em doentes com níveis de 25(OH)D <10ng/ml ou em doentes com níveis de 25(OH)D entre 10 e 20 ng/mL com risco aumentado de osteoporose. A suplementação com ácido fólico pode ter algum papel na prevenção de doença cardiovascular. Embora as vitaminas C e E sejam efetivos antioxidantes *in vitro*, existem poucos estudos em humanos que nos permitam avaliar a eficácia dessas vitaminas *in vivo*.

No entanto, faltam recomendações para a suplementação em doentes com infeção HIV, e mais estudos precisam ser realizados para determinar a dose de vitaminas adequada para a suplementação. Nessa avaliação devem ser diferenciados os doentes HIV tratados e não tratados com HAART. O impacto da suplementação na prevenção de comorbidades também tem de ser melhor estudado.

REFERÊNCIAS

1. Number of people (all ages) living with HIV Estimates by WHO region [Internet]. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.22100WHO>
2. Nkengfack GN, Torimiro JN, Englert H. Effects of antioxidants on CD4 and viral load in HIV-infected women in sub-Saharan Africa - dietary supplements vs. local diet. *Int J Vitam Nutr Res Int Z Für Vitam- Ernährungsforschung J Int Vitaminol Nutr*. 2012 Feb;82(1):63–72.
3. Stephensen CB, Marquis GS, Jacob RA, Kruzich LA, Douglas SD, Wilson CM. Vitamins C and E in adolescents and young adults with HIV infection. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):870–9.
4. Fairfield Kathleen. Vitamin supplementation in disease prevention [Internet]. 2015. Available from: http://www.uptodate.com/contents/vitamin-supplementation-in-disease-prevention?source=search_result&search=vitamin+supplementation+in+disease+prevention&selectedTitle=1~150
5. Singhal N. A Clinical Review of Micronutrients in HIV Infection. *J Int Assoc Physicians AIDS Care JIAPAC*. 2002 Apr 1;1(2):63–75.
6. Jaruga P, Jaruga B, Gackowski D, Olczak A, Halota W, Pawlowska M, et al. Supplementation with antioxidant vitamins prevents oxidative modification of DNA in lymphocytes of HIV-infected patients. *Free Radic Biol Med*. 2002;32(5):414–20.
7. Semba RD, Muhilal null, Scott AL, Natadisastra G, Wirasasmita S, Mele L, et al. Depressed immune response to tetanus in children with vitamin A deficiency. *J Nutr*. 1992 Jan;122(1):101–7.
8. Baum MK, Shor-Posner G, Lu Y, Rosner B, Sauberlich HE, Fletcher MA, et al. Micronutrients and HIV-1 disease progression. *AIDS Lond Engl*. 1995 Sep;9(9):1051–6.
9. West KP. Extent of vitamin A deficiency among preschool children and women of reproductive age. *J Nutr*. 2002 Sep;132(9 Suppl):2857S – 2866S.
10. Semba RD, Miotti PG, Chipangwi JD, Saah AJ, Canner JK, Dallabetta GA, et al. Maternal vitamin A deficiency and mother-to-child transmission of HIV-1. *Lancet*. 1994 Jun 25;343(8913):1593–7.
11. Downie D, Antipatis C, Delday MI, Maltin CA, Sneddon AA. Moderate maternal vitamin A deficiency alters myogenic regulatory protein expression and perinatal organ growth in the rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2005 Jan;288(1):R73–9.
12. Stoltzfus RJ, Humphrey JH. Vitamin A and the nursing mother-infant dyad: evidence for intervention. *Adv Exp Med Biol*. 2002;503:39–47.
13. Wiysonge CS, Shey M, Kongnyuy EJ, Sterne JA, Brocklehurst P. Vitamin A supplementation for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(1):CD003648.
14. Horvath T, Madi BC, Iuppa IM, Kennedy GE, Rutherford G, Read JS. Interventions for preventing late postnatal mother-to-child transmission of HIV. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(1):CD006734.

15. Guidelines on HIV and Infant Feeding 2010: Principles and Recommendations for Infant Feeding in the Context of HIV and a Summary of Evidence [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2010 [cited 2015 May 19]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK180149/>
16. Ross AC, Stephensen CB. Vitamin A and retinoids in antiviral responses. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol.* 1996 Jul;10(9):979–85.
17. Humphrey JH, Iliff PJ, Marinda ET, Mutasa K, Moulton LH, Chidawanyika H, et al. Effects of a single large dose of vitamin A, given during the postpartum period to HIV-positive women and their infants, on child HIV infection, HIV-free survival, and mortality. *J Infect Dis.* 2006 Mar 15;193(6):860–71.
18. Fawzi WW, Msamanga GI, Hunter D, Renjifo B, Antelman G, Bang H, et al. Randomized trial of vitamin supplements in relation to transmission of HIV-1 through breastfeeding and early child mortality. *AIDS Lond Engl.* 2002 Sep 27;16(14):1935–44.
19. Villamor E, Koulinska IN, Aboud S, Murrin C, Bosch RJ, Manji KP, et al. Effect of vitamin supplements on HIV shedding in breast milk. *Am J Clin Nutr.* 2010 Oct 1;92(4):881–6.
20. Kumwenda N, Miotti PG, Taha TE, Broadhead R, Biggar RJ, Jackson JB, et al. Antenatal vitamin A supplementation increases birth weight and decreases anemia among infants born to human immunodeficiency virus-infected women in Malawi. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 2002 Sep 1;35(5):618–24.
21. MacDonald KS, Malonza I, Chen DK, Nagelkerke NJ, Nasio JM, Ndinya-Achola J, et al. Vitamin A and risk of HIV-1 seroconversion among Kenyan men with genital ulcers. *AIDS Lond Engl.* 2001 Mar 30;15(5):635–9.
22. Organization WH, others. Guideline: vitamin A supplementation in infants and children 6-59 months of age [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2011 [cited 2015 Jun 10]. Available from: <http://apps.who.int/iris/handle/10665/44664>
23. Khazai N, Judd SE, Tangpricha V. Calcium and vitamin D: skeletal and extraskeletal health. *Curr Rheumatol Rep.* 2008;10(2):110–7.
24. Alvarez-Díaz S, Valle N, Ferrer-Mayorga G, Lombardía L, Herrera M, Domínguez O, et al. MicroRNA-22 is induced by vitamin D and contributes to its antiproliferative, antimigratory and gene regulatory effects in colon cancer cells. *Hum Mol Genet.* 2012 May 15;21(10):2157–65.
25. Yin M. Vitamin D, bone, and HIV infection. *Top Antivir Med.* 2012;20(5):168.
26. Villamor E. A potential role for vitamin D on HIV infection? *Nutr Rev.* 2006;64(5):226–33.
27. Havers F, Smeaton L, Gupte N, Detrick B, Bollinger RC, Hakim J, et al. 25-Hydroxyvitamin D Insufficiency and Deficiency is Associated With HIV Disease Progression and Virological Failure Post-Antiretroviral Therapy Initiation in Diverse Multinational Settings. *J Infect Dis.* 2014 Jul 15;210(2):244–53.
28. Viard J-P, Souberbielle J-C, Kirk O, Reekie J, Knysz B, Losso M, et al. Vitamin D and clinical disease progression in HIV infection: results from the EuroSIDA study. *AIDS.* 2011 Jun;25(10):1305–15.

29. Mehta S, Giovannucci E, Mugusi FM, Spiegelman D, Aboud S, Hertzmark E, et al. Vitamin D Status of HIV-Infected Women and Its Association with HIV Disease Progression, Anemia, and Mortality. Hernandez AV, editor. PLoS ONE. 2010 Jan 19;5(1):e8770.
30. Sudfeld CR, Wang M, Aboud S, Giovannucci EL, Mugusi FM, Fawzi WW. Vitamin D and HIV Progression among Tanzanian Adults Initiating Antiretroviral Therapy. Kaul R, editor. PLoS ONE. 2012 Jun 29;7(6):e40036.
31. Allavena C, Delpierre C, Cuzin L, Rey D, Viget N, Bernard J, et al. High frequency of vitamin D deficiency in HIV-infected patients: effects of HIV-related factors and antiretroviral drugs. J Antimicrob Chemother. 2012 Sep 1;67(9):2222–30.
32. Boura M, Sutre AF, Badura R, Zagalo A, Afonso C, Caldeira L, et al. Hypovitaminosis D in HIV-infected patients in Lisbon: a link with antiretroviral treatment. J Int AIDS Soc. 2014;17(4 Suppl 3):19826.
33. Dao CN, Patel P, Overton ET, Rhame F, Pals SL, Johnson C, et al. Low Vitamin D among HIV-Infected Adults: Prevalence of and Risk Factors for Low Vitamin D Levels in a Cohort of HIV-Infected Adults and Comparison to Prevalence among Adults in the US General Population. Clin Infect Dis. 2011 Feb 1;52(3):396–405.
34. Gao D, Trayhurn P, Bing C. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the cytokine-induced secretion of MCP-1 and reduces monocyte recruitment by human preadipocytes. Int J Obes. 2013 Mar;37(3):357–65.
35. Havers FP, Detrick B, Cardoso SW, Berendes S, Lama JR, Sugandhavesa P, et al. Change in Vitamin D Levels Occurs Early after Antiretroviral Therapy Initiation and Depends on Treatment Regimen in Resource-Limited Settings. Thorne C, editor. PLoS ONE. 2014 Apr 21;9(4):e95164.
36. Havers FP, Detrick B, Cardoso SW, Berendes S, Lama JR, Sugandhavesa P, et al. Change in Vitamin D Levels Occurs Early after Antiretroviral Therapy Initiation and Depends on Treatment Regimen in Resource-Limited Settings. Thorne C, editor. PLoS ONE. 2014 Apr 21;9(4):e95164.
37. Mueller NJ, Fux CA, Ledergerber B, Elzi L, Schmid P, Dang T, et al. High prevalence of severe vitamin D deficiency in combined antiretroviral therapy-naïve and successfully treated Swiss HIV patients: AIDS. 2010 May;24(8):1127–34.
38. Cervero M, Agud J, Torres R, García-Lacalle C, Alcázar V, Jurdado J, et al. Higher vitamin D levels in HIV-infected out-patients on treatment with boosted protease inhibitor monotherapy: Relationship between vitamin D and boosted PI monotherapy. HIV Med. 2013 Oct;14(9):556–62.
39. Fox J, Peters B, Prakash M, Arribas J, Hill A, Moocklinghoff C. Improvement in Vitamin D Deficiency Following Antiretroviral Regime Change: Results from the MONET Trial. AIDS Res Hum Retroviruses. 2011 Jan;27(1):29–34.
40. Escota GV, Cross S, Powderly WG. Vitamin D and Calcium Abnormalities in the HIV-Infected Population. Endocrinol Metab Clin North Am. 2014 Sep;43(3):743–67.

41. Souberbielle J-C, Body J-J, Lappe JM, Plebani M, Shoenfeld Y, Wang TJ, et al. Vitamin D and musculoskeletal health, cardiovascular disease, autoimmunity and cancer: Recommendations for clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2010;9(11):709–15.
42. Kim JH, Gandhi V, Psevdos G, Espinoza F, Park J, Sharp V. Evaluation of Vitamin D Levels Among HIV-Infected Patients in New York City. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Mar;28(3):235–41.
43. Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *Aids*. 2003;17(13):1917–23.
44. Brown TT, Qaqish RB. Antiretroviral therapy and the prevalence of osteopenia and osteoporosis: a meta-analytic review. *AIDS Lond Engl*. 2006 Nov 14;20(17):2165–74.
45. Chew NS, Doran PP, Powderly WG. Osteopenia and osteoporosis in HIV: pathogenesis and treatment. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007 Jul;2(4):318–23.
46. Pazirandeh S. Overview of vitamin D [Internet]. 2014. Available from: www.uptodate.com
47. Dolan SE, Kanter JR, Grinspoon S. Longitudinal analysis of bone density in human immunodeficiency virus-infected women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Aug;91(8):2938–45.
48. Yin MT, Lu D, Cremers S, Tien PC, Cohen MH, Shi Q, et al. Short-term bone loss in HIV-infected premenopausal women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2010 Feb;53(2):202–8.
49. Sherwood JE, Mesner OC, Weintrob AC, Hadigan CM, Wilkins KJ, Crum-Cianflone NF, et al. Vitamin D deficiency and its association with low bone mineral density, HIV-related factors, hospitalization, and death in a predominantly black HIV-infected cohort. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012 Dec;55(12):1727–36.
50. Amiel C, Ostertag A, Slama L, Baudoin C, N’Guyen T, Lajeunie E, et al. BMD is reduced in HIV-infected men irrespective of treatment. *J Bone Miner Res Off J Am Soc Bone Miner Res*. 2004 Mar;19(3):402–9.
51. Casado JL, Bañon S, Andrés R, Perez-Elías MJ, Moreno A, Moreno S. Prevalence of causes of secondary osteoporosis and contribution to lower bone mineral density in HIV-infected patients. *Osteoporos Int J Establ Result Coop Eur Found Osteoporos Natl Osteoporos Found USA*. 2014 Mar;25(3):1071–9.
52. Obel N, Thomsen HF, Kronborg G, Larsen CS, Hildebrandt PR, Sørensen HT, et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2007 Jun 15;44(12):1625–31.
53. Friis-Møller N, Reiss P, Sabin CA, Weber R, Monforte AD, El-Sadr W, et al. Class of antiretroviral drugs and the risk of myocardial infarction. *New Engl J Med*. 2007;356(17):1723–35.
54. Hsue PY, Giri K, Erickson S, MacGregor JS, Younes N, Shergill A, et al. Clinical features of acute coronary syndromes in patients with human immunodeficiency virus infection. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):316–9.
55. Wang TJ, Pencina MJ, Booth SL, Jacques PF, Ingelsson E, Lanier K, et al. Vitamin D deficiency and risk of cardiovascular disease. *Circulation*. 2008 Jan 29;117(4):503–11.

56. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266–81.
57. Targher G, Bertolini L, Padovani R, Zenari L, Scala L, Cigolini M, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and carotid artery intima-media thickness among type 2 diabetic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006 Nov;65(5):593–7.
58. Shikuma CM, Seto T, Liang C-Y, Bennett K, DeGruttola V, Gerschenson M, et al. Vitamin D levels and markers of arterial dysfunction in HIV. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012 Aug;28(8):793–7.
59. Chiu KC, Chu A, Go VLW, Saad MF. Hypovitaminosis D is associated with insulin resistance and beta cell dysfunction. *Am J Clin Nutr*. 2004 May;79(5):820–5.
60. Conrado T, Miranda-Filho D de B, Ximenes RA de A, Albuquerque M de F, Lacerda HR, Ramos RCF, et al. Vitamin D Deficiency in HIV-Infected Women on Antiretroviral Therapy Living in the Tropics. *J Int Assoc Physicians AIDS Care Chic Ill* 2002. 2011 Aug;10(4):239–45.
61. Schwartz JB, Moore KL, Yin M, Sharma A, Merenstein D, Islam T, et al. Relationship of vitamin D, HIV, HIV treatment, and lipid levels in the Women's Interagency HIV Study of HIV-infected and uninfected women in the United States. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2014 Jun;13(3):250–9.
62. Szep Z, Guaraldi G, Shah SS, Lo Re V, Ratcliffe SJ, Orlando G, et al. Vitamin D deficiency is associated with type 2 diabetes mellitus in HIV infection: *AIDS*. 2011 Feb;25(4):525–9.
63. Sudfeld CR, Giovannucci EL, Isanaka S, Aboud S, Mugusi FM, Wang M, et al. Vitamin D Status and Incidence of Pulmonary Tuberculosis, Opportunistic Infections, and Wasting Among HIV-Infected Tanzanian Adults Initiating Antiretroviral Therapy. *J Infect Dis*. 2013 Feb 1;207(3):378–85.
64. Anandaiah A, Sinha S, Bole M, Sharma SK, Kumar N, Luthra K, et al. Vitamin D Rescues Impaired Mycobacterium tuberculosis-Mediated Tumor Necrosis Factor Release in Macrophages of HIV-Seropositive Individuals through an Enhanced Toll-Like Receptor Signaling Pathway In Vitro. *Infect Immun*. 2013 Jan 1;81(1):2–10.
65. Campbell GR, Spector SA. Vitamin D Inhibits Human Immunodeficiency Virus Type 1 and Mycobacterium tuberculosis Infection in Macrophages through the Induction of Autophagy. Deretic V, editor. *PLoS Pathog*. 2012 May 10;8(5):e1002689.
66. Fabri M, Stenger S, Shin D-M, Yuk J-M, Liu PT, Realegeno S, et al. Vitamin D Is Required for IFN- γ -Mediated Antimicrobial Activity of Human Macrophages. *Sci Transl Med*. 2011 Oct 12;3(104):104ra102–4ra102.
67. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. *Nat Rev Endocrinol*. 2011 Jun;7(6):337–45.
68. McGovern BH. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2007 Jul 1;45 Suppl 2:S47–56; discussion S66–7.
69. Terrier B, Carrat F, Geri G, Pol S, Piroth L, Halfon P, et al. Low 25-OH vitamin D serum levels correlate with severe fibrosis in HIV-HCV co-infected patients with chronic hepatitis. *J Hepatol*. 2011 Oct;55(4):756–61.

70. Aziz M, Livak B, Burke-Miller J, French AL, Glesby MJ, Sharma A, et al. Vitamin D insufficiency may impair CD4 recovery among Women's Interagency HIV Study participants with advanced disease on HAART: AIDS. 2013 Feb;27(4):573–8.
71. Shepherd L, Souberbielle J-C, Bastard J-P, Fellahi S, Capeau J, Reekie J, et al. Prognostic Value of Vitamin D Level for All-cause Mortality, and Association With Inflammatory Markers, in HIV-infected Persons. J Infect Dis. 2014 Jul 15;210(2):234–43.
72. Legeai C, Vigouroux C, Souberbielle J-C, Bouchaud O, Boufassa F, Bastard J-P, et al. Associations between 25-Hydroxyvitamin D and Immunologic, Metabolic, Inflammatory Markers in Treatment-Naïve HIV-Infected Persons: The ANRS CO9 «COPANA» Cohort Study. PloS One. 2013;8(9):e74868.
73. Von Essen MR, Kongsbak M, Schjerling P, Olgaard K, Ødum N, Geisler C. Vitamin D controls T cell antigen receptor signaling and activation of human T cells. Nat Immunol. 2010 Apr;11(4):344–9.
74. Van Den Bout-Van Den Beukel CJP, Fievez L, Michels M, Sweep FCGJ, Hermus ARMM, Bosch MEW, et al. Vitamin D Deficiency among HIV Type 1-Infected Individuals in the Netherlands: Effects of Antiretroviral Therapy. AIDS Res Hum Retroviruses. 2008 Nov;24(11):1375–82.
75. Mehta S, Hunter DJ, Mugusi FM, Spiegelman D, Manji KP, Giovannucci EL, et al. Perinatal outcomes, including mother-to-child transmission of HIV, and child mortality and their association with maternal vitamin D status in Tanzania. J Infect Dis. 2009 Oct 1;200(7):1022–30.
76. Henderson A. Vitamin D and the Breastfed Infant. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs. 2005 May 1;34(3):367–72.
77. Evans KN, Bulmer JN, Kilby MD, Hewison M. Vitamin D and placental-decidual function. J Soc Gynecol Investig. 2004 Jul;11(5):263–71.
78. Chaisson RE, Martinson NA. Tuberculosis in Africa--combating an HIV-driven crisis. N Engl J Med. 2008 Mar 13;358(11):1089–92.
79. European AIDS clinical Society guidelines: Linhas orientadoras. Novembro 2014 [Internet]. 2015. Available from: <http://www.eacsociety.org/files/guidelines-7.1-portuguese.pdf>
80. McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am. 2010 Oct 15;51(8):937–46.
81. Etminani-Esfahani M, Khalili H, Jafari S, Abdollahi A, Dashti-Khavidaki S. Effects of vitamin D supplementation on the bone specific biomarkers in HIV infected individuals under treatment with efavirenz. BMC Res Notes. 2012;5(1):204.
82. Campbell GR, Pallack ZT, Spector SA. Vitamin D attenuates nucleoside reverse transcriptase inhibitor induced human skeletal muscle mitochondria DNA depletion: AIDS. 2013 Jun;27(9):1397–401.

83. Schleithoff SS, Zittermann A, Tenderich G, Berthold HK, Stehle P, Koerfer R. Vitamin D supplementation improves cytokine profiles in patients with congestive heart failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(4):754–9.
84. Longenecker CT, Hileman CO, Carman TL, Ross AC, Seydafkan S, Brown TT, et al. Vitamin D supplementation and endothelial function in vitamin D deficient HIV-infected patients: a randomized placebo-controlled trial. *Antivir Ther*. 2011;17(4):613–21.
85. Realegeno S, Modlin RL. Shedding light on the vitamin D-tuberculosis-HIV connection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 Nov 22;108(47):18861–2.
86. Hathcock JN, Shao A, Vieth R, Heaney R. Risk assessment for vitamin D. *Am J Clin Nutr*. 2007 Jan;85(1):6–18.
87. Meydani SN, Meydani M, Blumberg JB, Leka LS, Siber G, Loszewski R, et al. Vitamin E supplementation and in vivo immune response in healthy elderly subjects. A randomized controlled trial. *JAMA*. 1997 May 7;277(17):1380–6.
88. Kalebic T, Kinter A, Poli G, Anderson ME, Meister A, Fauci AS. Suppression of human immunodeficiency virus expression in chronically infected monocytic cells by glutathione, glutathione ester, and N-acetylcysteine. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1991 Feb 1;88(3):986–90.
89. Dror DK, Allen LH. Vitamin E deficiency in developing countries. *Food Nutr Bull*. 2011 Jun;32(2):124–43.
90. Fawzi W. Micronutrients and human immunodeficiency virus type 1 disease progression among adults and children. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2003;37 Suppl 2:S112–6.
91. Kaio D, Rondó P, Luzia L, Souza J, Firmino A, Santos S. Vitamin E Concentrations in Adults with HIV/AIDS on Highly Active Antiretroviral Therapy. *Nutrients*. 2014 Sep 15;6(9):3641–52.
92. Di Renzo GC, Clerici G, Neri I, Facchinetti F, Caserta G, Alberti A. Potential effects of nutrients on placental function and fetal growth. *Nestlé Nutr Workshop Ser Paediatr Programme*. 2005;55:73–81; discussion 81–2.
93. Loeken MR. Free radicals and birth defects. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet*. 2004 Jan;15(1):6–14.
94. Scholl TO, Chen X, Sims M, Stein TP. Vitamin E: maternal concentrations are associated with fetal growth. *Am J Clin Nutr*. 2006 Dec;84(6):1442–8.
95. Mehta S, Spiegelman D, Aboud S, Giovannucci EL, Msamanga GI, Hertzmark E, et al. Lipid-soluble vitamins A, D, and E in HIV-infected pregnant women in Tanzania. *Eur J Clin Nutr*. 2010 Aug;64(8):808–17.
96. Allard JP, Aghdassi E, Chau J, Tam C, Kovacs CM, Salit IE, et al. Effects of vitamin E and C supplementation on oxidative stress and viral load in HIV-infected subjects. *AIDS Lond Engl*. 1998 Sep 10;12(13):1653–9.
97. Tang AM, Smit E, Semba RD, Shah N, Lyles CM, Li D, et al. Improved antioxidant status among HIV-infected injecting drug users on potent antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2000 Apr 1;23(4):321–6.

98. Pontes Monteiro J, Ferreira da Cunha D, Freire Carvalho Cunha S, Modesto dos Santos V, Jordão AA, Correia D, et al. Nutritional assessment of vitamin E in malnourished patients with AIDS. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2000 May;16(5):339–43.
99. Munteanu A, Ricciarelli R, Zingg J-M. HIV protease inhibitors-induced atherosclerosis: prevention by alpha-tocopherol. *IUBMB Life*. 2004 Oct;56(10):629–31.
100. Rule SA, Hooker M, Costello C, Luck W, Hoffbrand AV. Serum vitamin B12 and transcobalamin levels in early HIV disease. *Am J Hematol*. 1994 Nov;47(3):167–71.
101. Hepburn MJ, Dyal K, Runser LA, Barfield RL, Hepburn LM, Fraser SL. Low serum vitamin B12 levels in an outpatient HIV-infected population. *Int J STD AIDS*. 2004 Feb;15(2):127–33.
102. Tang AM, Graham NM, Chandra RK, Saah AJ. Low serum vitamin B-12 concentrations are associated with faster human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) disease progression. *J Nutr*. 1997 Feb;127(2):345–51.
103. Beach RS, Mantero-Atienza E, Shor-Posner G, Javier JJ, Szapocznik J, Morgan R, et al. Specific nutrient abnormalities in asymptomatic HIV-1 infection. *AIDS Lond Engl*. 1992 Jul;6(7):701–8.
104. Boudes P, Zittoun J, Sobel A. Folate, vitamin B12, and HIV infection. *Lancet*. 1990 Jun 9;335(8702):1401–2.
105. Fawzi W. Nutritional Factors and Vertical Transmission of HIV-1 *Epidemiology and Potential Mechanisms*. *Ann N Y Acad Sci*. 2000;918(1):99–114.
106. Coodley GO, Coodley MK, Nelson HD, Loveless MO. Micronutrient concentrations in the HIV wasting syndrome. *AIDS Lond Engl*. 1993 Dec;7(12):1595–600.
107. Beach RS, Morgan R, Wilkie F, Mantero-Atienza E, Blaney N, Shor-Posner G, et al. Plasma vitamin B12 level as a potential cofactor in studies of human immunodeficiency virus type 1-related cognitive changes. *Arch Neurol*. 1992 May;49(5):501–6.
108. Semeere AS, Nakanjako D, Ddungu H, Kambugu A, Manabe YC, Colebunders R. Sub-Optimal Vitamin B-12 Levels among ART-Naïve HIV-Positive Individuals in an Urban Cohort in Uganda. Vermund SH, editor. *PLoS ONE*. 2012 Jul 2;7(7):e40072.
109. Grigoletti SS, Guindani G, Moraes RS, Ribeiro JP, Sprinz E. Short-term folinic acid supplementation improves vascular reactivity in HIV-infected individuals: a randomized trial. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2013 Jun;29(6):886–91.
110. Gargari BP, Aghamohammadi V, Aliasgharzadeh A. Effect of folic acid supplementation on biochemical indices in overweight and obese men with type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011 Oct;94(1):33–8.
111. Oliveira KF de, Cunha DF da, Weffort VRS. Analysis of serum and supplemented vitamin C and oxidative stress in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatr (Rio J)* [Internet]. 2011 Nov 4 [cited 2015 Apr 12]; Available from: <http://www.jped.com.br/Redirect.aspx?varArtigo=2256>
112. Lee LS, Andrade ASA, Flexner C. Interactions between natural health products and antiretroviral drugs: pharmacokinetic and pharmacodynamic effects. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2006 Oct 15;43(8):1052–9.

113. Papparella I, Ceolotto G, Berto L, Cavalli M, Bova S, Cagnelli G, et al. Vitamin C prevents zidovudine-induced NAD(P)H oxidase activation and hypertension in the rat. *Cardiovasc Res.* 2007 Jan 15;73(2):432–8.
114. Tang AM, Graham NM, Kirby AJ, McCall LD, Willett WC, Saah AJ. Dietary micronutrient intake and risk of progression to acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1)-infected homosexual men. *Am J Epidemiol.* 1993 Dec 1;138(11):937–51.
115. Merenstein D, Wang C, Gandhi M, Robison E, Levine AM, Schwartz RM, et al. An investigation of the possible interaction between the use of Vitamin C and highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence and effectiveness in treated HIV+ women. *Complement Ther Med.* 2012 Aug;20(4):222–7.